MONOGRAPHIE DU PRODUIT

CERETEC™

Trousse pour la préparation d'injections d'examétazime au technétium Tc99m

Réactif pour la préparation d'un agent radiodiagnostique

GE Healthcare Canada Inc.
2300 Meadowvale Blvd.
Mississauga, Ontario
L5N 5P9

Date de révision: 14 mai 2014

NOM DE LA DROGUE

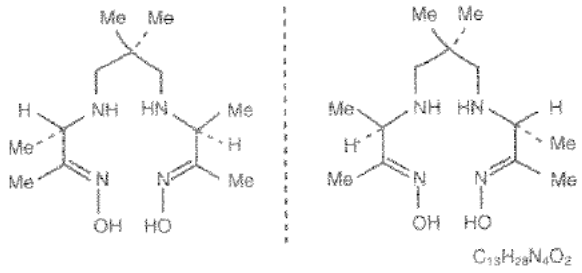
CERETEC® (Trousse pour la préparation d'injections d'examétazime au technétium ^{99m}Tc)
Réactif pour la préparation d'un agent radiodiagnostique

DESCRIPTION

La trousse Ceretec est fournie en conditionnements de cinq unités. Chaque unité comprend trois flacons : le réactif Ceretec, du bleu de méthylène et une solution physiologique tamponnée au phosphate. Ces principes stériles, non pyrogènes et non radioactifs sont nécessaires pour préparer les injections intraveineuses d'examétazime au technetium-99m avec du bleu de méthylène comme stabilisateur ou les injections intraveineuses d'examétazime au technétium-99m sans bleu de méthylène comme stabilisateur.

Chaque flacon multidose de réactif Ceretec renferme un mélange préparé, stérile, non pyrogène et lyophilisé, constitué de 0,5 mg d'examétazime, de 7.3 µg (Oslo) ou 7,6 µg (Gloucester) de dihydrate de chlorure stanneux et de 4,5 mg de chlorure de sodium. Après lyophilisation, le flacon est scellé à l'aide d'un bouchon de caoutchouc sous une atmosphère d'azote inerte donnant une pression un peu inférieure à la pression atmosphérique. Le produit ne renferme aucun agent de conservation antimicrobien.

La formule développée de l'examétazime est :



Avant la publication de la nomenclature USAN, l'examétazime était connue sous le nom d'examéthylpropylène amine oxime (HM-PAO). Le nom HM-PAO apparaît dans de nombreuses publications. Aussi connu sous le nom de (RR,SS)-4,8 diaza-3,6,6, 9-tétraméthyl undécane-2, 10-dione bisoxime.

Chaque flacon de bleu de méthylène à 1 % USP pour injection stérile et non pyrogène renferme 10 mg de bleu de méthylène USP dans 1 ml d'eau stérile pour injection. Le pH est ajusté à 3,0 – 4,5.

Chaque flacon de 0,003M de solution physiologique tamponnée au phosphate renferme du phosphate monobasique de sodium USP et du phosphate dibasique de sodium USP dans 4,5 ml de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. Chaque millilitre renferme 0,276 mg de phosphate monobasique de sodium monohydrate (équivalent à 0.312 mg de phosphate monobasique de sodium dihydrate), 0,142 mg de phosphate dibasique de sodium anhydre (équivalent à 0.178 mg de phosphate dibasique de sodium dihydrate) et 9 mg de chlorure de sodium et procure 0,285 mg (3 mM) de phosphate, 0,157 mEq de sodium et 0,154 mEq de chlorure. L'osmolarité totale calculée est de 317 mOsmol/l.
Utilisé conformément au mode d'emploi de la préparation (voir Posologie et administration), le bleu de méthylène et le mélange phosphate de sodium/chlorure de sodium agissent comme stabilisateurs.

Le complexe Tc99m d'examétazime est protégé par le brevet canadien n° 1243329.

Caractéristiques physiques

Le technetium-99m se désintègre par transition isomérique, avec une demi-vie de 6,02 heures[18]. Les photons utilisés pour le dépistage et les examens d'imagerie sont énumérés au tableau 1.

Tableau 1. Données sur l'émission principale de radiation

Radiation	% moyen/désintégration	Énergie moyenne (KeV)
Gamma-2	87,87	140,5

Irradiation externe

La constante spécifique des rayons gamma émis par le Tc99m est de 206 μCkg^{-1}/37 MBq-h (0,78 R/millicurie-h) à 1 cm. La première couche de demi-atténuation est de 0,02 cm de Pb. Le tableau 2 présente un éventail des valeurs de l'atténuation relative de l'irradiation émise par cet isotope qui résulte de l'interposition de diverses épaisseurs de Pb. Par exemple, l'emploi d'une couche de Pb d'une épaisseur de 0,25 cm atténuera l'irradiation émise par un facteur d'environ 1 000.

Tableau 2. Atténuation de l'irradiation par le blindage de plomb

Épaisseur de la protection (Pb) cm	Coefficient d'atténuation
0,02	0,5
0,08	10^{-1}
0,16	10^{-2}
0,25	10^{-3}
0,33	10^{-4}

Pour corriger de façon à tenir compte de la désintégration physique de cet isotope, les fractions restantes, mesurées à des intervalles sélectionnés après la calibration sont illustrées au Tableau 3.

Tableau 3. Échelle de désintégration physique : Tc99m, demi-vie de 6,02 heures

Heures	Fraction restante	Heures	Fraction restante
0*	1,000	5	0,562
1	0,891	6	0,501
2	0,794	8	0,398
3	0,708	10	0,316
4	0,631	12	0,251

*Heure de la calibration

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Scintigraphie pour mesure du débit sanguin cérébral régional

Les épreuves d'imagerie cérébrale isotopique classiques reposent sur l'emploi de produits radiopharmaceutiques polaires, comme le pertechnétate de Tc99m, qui ne pénètrent pas les tissus cérébraux normaux. Ils permettent la visualisation des pathologies cérébrales en franchissant la barrière hémato-encéphalique lésée, mais même au moyen de tomographies d'émission monophotonique (SPECT), ils n'arrivent pas à au degré de résolution et de détail morphologique qu'offre la tomodensitométrie.

La tomographie par émission de positrons (PET) et de nouveaux produits radiopharmaceutiques dérivés d'isotopes émettant des positrons de courte durée de vie (^{11}C, ^{18}F, ^{15}O et ^{13}N) ont rendu possible l'imagerie fonctionnelle du cerveau et donné lieu à des résultats spectaculaires[1]. Ces progrès ont orienté la recherche vers des agents qui peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique et donner accès à des renseignements sur la circulation sanguine cérébrale régionale à l'aide de la caméra à rayons gamma classique et de l'imagerie de type SPECT.

Pour franchir la barrière hémato-encéphalique, une substance doit être sans charge, lipophile et de faibles poids moléculaire. Toutefois, le marqueur idéal doit non seulement franchir la barrière hémato-encéphalique, mais aussi persister assez longtemps en distribution fixe à l'intérieur du cerveau pour permettre l'acquisition des données nécessaires à la reconstruction des images tomodensitométriques. Bien que le xénon-133 ait été couramment utilisé pour mesurer le débit sanguin cérébral régional, il ne peut être visualisé sans instrumentation spécialisée et il s'élimine rapidement du cerveau[2].

Les amines marquées à l'iode-123 se sont pour leur part révélées aptes à franchir la barrière hémato-encéphalique et à y rester[3], mais le produit radiopharmaceutique idéal devra se joindre à un isotope d'usage courant comme le technétium-99m. Non seulement le complexe Tc99m d'examéthyl propylène amine oxime (HM-PAO) est-il capté par le cerveau, mais il permet également une rétention prolongée [4,5,6]. Le diastéro isomère RR-SS (d,l), de l'HM-PAO (examétazime), notamment, offre un complexe de Tc99m qui manifeste des caractéristiques quasi-idéales [7,8,9].

Lorsqu'on ajoute du pertechnétate au ligand d'examétazime en présence de l'agent réducteur stanneux, un complexe de Tc99m lipophile est formé. Il se convertit, avec le temps, en un complexe secondaire moins lipophile. Ce complexe secondaire ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Conséquence de la conversion du complexe lipophile en un complexe secondaire, la vie utile de l'agent reconstitué est limitée. L'addition *in vitro* de bleu de méthylène à l'examétazime de Tc99m stabilisera le complexe

pendant 4 à 6 heures. Le bleu de méthylène peut être ajouté au Tc99m pour l'imagerie cérébrale, mais il ne doit pas être utilisé dans la préparation des leucocytes marqués à l'examétazime de Tc99m.

Des études menées sur des volontaires normaux ont permis de démontrer que le complexe d'examétazime de Tc99m est rapidement éliminé de la circulation après une injection intraveineuse. La fixation au niveau cérébral atteint un maximum de 3,5 – 7,0 % de la dose injectée dans la minute suivant l'injection. Jusqu'à 15 % de l'activité cérébrale de l'isotope est éliminée du cerveau dans les deux minutes suivant l'injection, après quoi on note une perte minime d'activité pendant les 24 heures suivantes, si l'on exclut le phénomène de désintégration physique du Tc99m. À l'extérieur du cerveau, l'activité est largement distribuée dans tout l'organisme, particulièrement dans les muscles et les tissus mous. Environ 30 % de la dose injectée se retrouve dans le tractus digestif immédiatement après l'injection et près de 50 % de cette quantité est excrétée par l'intestin en 48 heures. Environ 40 % de la dose injectée est excrétée par les reins dans l'urine en l'espace de 48 heures après l'injection, entraînant une réduction de la dose générale au niveau des muscles et des tissus mous.

Marquage *in vitro* des leucocytes au Tc99m

Les leucocytes jouent un rôle dans un certain nombre de réactions de l'organisme face à la maladie, comme l'infection, l'inflammation et l'infarcissement. Des techniques ont été mises au point pour marquer les leucocytes au moyen d'isotopes, comme l'indium 111, pour en vérifier subséquemment la localisation et dépister ainsi les foyers pathologiques à l'aide d'une caméra gamma. Les leucocytes marqués à l'indium-111 constituent une méthode diagnostique non invasive éprouvée pour une variété de maladies inflammatoires caractérisées par une importante migration des granulocytes [10,13].

Les caractéristiques d'imagerie supérieures du Tc99m sont à l'origine des recherches pour découvrir une méthode convenable de marquage des leucocytes à l'aide de cet isotope. Le marquage au moyen de complexes comme le Tc99m oxine, le Tc99m pyrophosphate et le médronate, et l'intégration des colloïdes de Tc99m colloïdal par les phagocytes ont été proposés, mais présentent des lacunes, soit sur le plan de la stabilité du marquage ou sur le plan de « l'activation » ou de l'endommagement des leucocytes durant le marquage proprement dit, entraînant une biodistribution anormale au moment de la réinjection[14-15].

La nature légèrement lipophile du complexe d'examétazime de Tc99m facilite sa fixation aux leucocytes, après quoi le Tc99m est sélectivement retenu par les neutrophiles. À la condition que le mode de séparation cellulaire et que les procédures de marquage soient accomplies selon les recommandations, les leucocytes marqués au Tc99m ne semblent pas subir une atteinte ou une « activation » significative, comme en fait foi leur récupération *in vivo* et l'absence de fixation pulmonaire et hépatique. Le taux d'élution du marqueur atteint les 10 % au cours de la première heure et chute par la suite.

Après la séparation et le radiomarquage des cellules, conformément au mode d'emploi présenté dans le dépliant de conditionnement, on peut s'attendre à une efficacité du marquage équivalant à près de 55 %, 78 % du marqueur s'associant à la population de neutrophiles. Les expériences sur les taux d'élution indiquent que l'examétazime de Tc99m manifeste une sélectivité relative à l'endroit des granulocytes[16] et agit comme agent de radiomarquage efficace. Après réinjection des leucocytes marqués au Tc99m, l'intégrité fonctionnelle des granulocytes semble bien se maintenir, puisque la récupération des granulocytes radiomarqués (c.-à-d. l'activité associée aux granulocytes circulant représentée sous forme de pourcentage de l'activité associée aux granulocytes injectés) dans les 40 minutes suivant l'injection a donné une valeur moyenne de 37 % [17], ce qui se compare favorablement aux granulocytes purs marqués au tropolonate d'indium-111[12]. La biodistribution initiale est semblable à celle des granulocytes purs marqués au tropolonate d'indium-111. Au cours de la première heure suivant l'injection des leucocytes marqués au Tc99m, l'activité s'observe dans les poumons, le foie, la rate, le sang et la moelle osseuse, de même que dans la vessie. Les reins

(parenchyme et/ou bassinet) et la vésicule biliaire peuvent également être visualisés. Cette répartition de l'activité continue de s'observer quatre heures après l'injection, à l'exception de l'activité pulmonaire qui se trouve grandement diminuée; on dénote en outre une activité intestinale minime. Vingt-quatre heures après l'injection, on observe une activité substantielle dans le côlon en plus d'observer les régions normales visualisées lors des tomodensitométries antérieures.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicité ont porté sur Ceretec administré par voie intraveineuse à des rats et des lapins mâles et femelles.

Ceretec sans bleu de méthylène comme stabilisateur

Aucune réaction indésirable ni de mortalité n'ont été observées à une dose équivalant à l'injection simple de 1 200 fois la dose maximum chez l'être humain. En même temps, des études d'une durée de 14 jours sur l'administration de doses répétées à des rats et des lapins, jusqu'à concurrence d'une dose cumulative pouvant atteindre l'équivalent de 14 000 fois la dose maximum chez l'être humain, n'ont donné lieu à aucune réaction indésirable ni mortalité. À l'autopsie, les examens d'histopathologie, d'hématologie et de chimie sanguine n'ont révélé aucune anomalie.

Ceretec avec bleu de méthylène comme stabilisateur

Compte tenu de l'effet diluant de la solution stabilisante, il n'a pas été possible d'atteindre des doses aussi élevées qu'avec Ceretec seul. Toutefois, des études portant sur des doses simples administrées à des rats et des lapins mâles et femelles, représentant 700 fois la dose maximum chez l'être humain, n'ont donné lieu à aucune mortalité. Chez les rats, à l'équivalent de 350 et 700 fois la dose maximum chez l'être humain, on a noté certains des signes de toxicité bien documentés associés au bleu de méthylène. Parmi ces signes, mentionnons une léthargie transitoire avec les deux doses et un ralentissement de la fréquence respiratoire, surtout dans le groupe recevant la plus forte dose. Aucun effet lié à la dose n'a été observé chez les rats ayant reçu 100 fois la dose maximum administrée chez l'être humain. Chez les lapins, on n'a observé aucune anomalie dans aucun des groupes traités.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

Scintigraphie pour mesure du débit sanguin cérébral régional

L'injection intraveineuse d'examétazime au Tc99m est utilisée pour la mesure scintigraphique du débit sanguin cérébral régional. En présence d'un accident cérébrovasculaire, la diminution du débit sanguin cérébral offre l'apparence de zones photopéniques à la scintigraphie. La scintigraphie à l'aide de l'examétazime au Tc99m peut également être utile au diagnostic de l'accès ischémique transitoire, de la migraine et des tumeurs au cerveau.

Dans l'épilepsie, on a noté des zones de perfusion accrue durant l'ictus et diminuée entre les crises. On a observé des zones caractéristiques de perfusion diminuée dans la maladie d'Alzheimer, ce qui pourrait constituer la base d'un diagnostic distinctif de la démence.

Marquage *in vitro* des leucocytes au Tc99m.

L'examétazime au Tc99m est un agent efficace pour le radiomarquage *in vitro* des leucocytes au Tc99m. Les leucocytes marqués au Tc99m sont utiles pour la localisation de foyers infectieux, surtout dans les cas d'abcès abdominaux, comme méthode diagnostic complémentaire en présence de pyrexie d'étiologie

inconnue et dans les cas d'inflammation non infectieuse, comme la maladie inflammatoire de l'intestin (MII).

CONTRE-INDICATIONS

Il n'y a aucune contre-indication spécifique.

MISES EN GARDE

Il faut être prudent lorsqu'on manipule les échantillons de sang qui doivent être marqués au moyen de cet agent radiopharmaceutique. Même si le sujet a subi des tests de dépistage, rien ne garantit que son sang soit exempt du virus de l'hépatite B, de l'immunodéficience humaine (VIH) ou d'autres agents infectieux. Tous les échantillons de sang humain doivent être considérés comme potentiellement contaminés. Il faut prendre les mêmes précautions que lors de la manipulation de substances radioactives.

Le contenu de la trousse Ceretec est destiné à la préparation d'injections d'examétazime au Tc99m et NE doit PAS être administré directement au patient.

Le contenu de la trousse Ceretec n'est pas radioactif. Par contre, après l'ajout du sodium [^{99m}Tc]pertechnétate, il faut maintenir un blindage approprié entre la préparation finale et les travailleurs de la santé ainsi que les patients, pour réduire les risques d'irradiation.

Idéalement, chez les femmes fertiles et en particulier si l'examen n'est pas urgent, il est préférable de procéder aux examens effectués au moyen de produits radiopharmaceutiques dans les dix jours suivant les règles.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Les réactions au marquage par le Tc99m dépendent du maintien de l'étain (ion stanneux) sous sa forme réduite. Il ne faut donc pas employer de sodium [^{99m}Tc]pertechnétate contenant des oxydants.

Il faut utiliser du chlorure de sodium USP pour injection comme diluant. Ne pas utiliser de chlorure de sodium bactériostatique comme diluant pour l'injection de sodium [^{99m}Tc]pertechnétate parce qu'il augmentera les produits de l'oxydation et nuira à la distribution biologique de Ceretec.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par un personnel médical compétent, dûment formé à l'utilisation des substances radioactives prescrites chez l'être humain.

Comme c'est le cas pour toute autre substance radioactive, il faut prendre soin de réduire l'exposition des patients à l'irradiation, conformément aux directives thérapeutiques, et également de protéger les travailleurs de la santé contre l'irradiation.

Les composantes des flacons de réactif sont stériles et non pyrogènes. L'utilisateur doit suivre le mode d'emploi attentivement et appliquer à la lettre les techniques d'asepsie.
Il est possible qu'après l'administration de l'injection d'examétazime de Tc99m avec bleu de méthylène comme stabilisateur une décoloration de l'urine se produise.

Cancérogenèse, mutagenèse et infertilité

Étant donné qu'aucune étude adéquate de fertilité n'a été effectuée chez l'animal afin de déterminer si le médicament nuit à la fertilité chez l'homme ou la femme, s'il est doté d'un potentiel tératogène ou s'il exerce d'autres effets nocifs sur le fœtus, cette préparation radiopharmaceutique ne doit pas être

administrée aux femmes enceintes ni à celles qui allaitent, à moins que les avantages de cette intervention ne surclassent nettement les risques possibles.

Allaitement
Si après évaluation du rapport risques-avantages l'emploi de ce produit est préconisé chez une mère qui allaite, l'allaitement doit être cessé.

Pédiatrie
Aucune étude adéquate n'a été effectuée pour appuyer l'emploi du produit chez les enfants. Comme c'est le cas chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent, il faut bien peser les risques et les avantages avant d'envisager l'emploi du produit chez des enfants.

Grossesse
Chez les femmes fertiles, il faut toujours tenir compte de la possibilité d'une grossesse. Il serait prudent de traiter toute femme fertile se présentant pour un examen en médecine nucléaire comme si elle était enceinte en cas de retard ou d'absence des règles, à moins de confirmer qu'elle n'est pas enceinte. Si le cycle menstruel est irrégulier, un test de grossesse peut être indiqué avant l'épreuve de médecine nucléaire.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Un très petit nombre de cas de légère hypersensibilité, manifestée par un érythème urticarien, ont été signalés après l'injection i.v. du produit reconstitué.

On a également signalé un très petit nombre de réactions d'hypersensibilité, probablement de nature anaphylactique, après l'administration de leucocytes marqués au Tc99m préparé avec de l'examétazime de Tc99m. Il faut noter que les substances utilisées pour la séparation cellulaire peuvent également provoquer des réactions d'hypersensibilité. Il faut que ces cellules soient entièrement débarrassées de leurs agents de sédimentation avant d'être réinjectées au patient.

En cas de réaction indésirable consécutive à l'administration de produits radiopharmaceutiques, les utilisateurs doivent s'assurer qu'un traitement médical approprié soit à portée de main au moment de l'administration de tout produit radiopharmaceutique à un patient. Les utilisateurs doivent signaler à GE Healthcare Canada Inc. toute réaction indésirable soupçonnée ou effet secondaire associés à l'emploi de ce produit.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Scintigraphie pour mesurer le débit sanguin cérébral régional
Il faut se protéger en tout temps lorsque l'on manipule le flacon et les seringues. Un filtre pour seringue de 0,45 µm doit être fixé avant l'injection de Ceretec avec bleu de méthylène comme stabilisateur. Veuillez consulter la section Précautions pour la technique d'injection.

La dose normale chez l'adulte (70 kg) est de 350-500 MBq (9,5-13,5 mCi) par injection intraveineuse.

L'imagerie cérébrale peut commencer deux minutes après l'injection.

Bien que l'on puisse déceler les anomalies macroscopiques du débit sanguin cérébral régional au moyen de techniques d'imagerie planaires, il est fortement recommandé d'utiliser une épreuve d'imagerie de type SPECT pour des résultats plus précis.

Localisation *in vivo* des leucocytes marqués au Tc99m
La dose normale chez l'adulte (70 kg) est de 200 mBq (5,4 mCi) sous forme de leucocytes marqués au Tc99m, par injection intraveineuse. Administrer la suspension marquée au Tc99m à l'aide d'une aiguille de calibre 19 dès que possible après le marquage. L'imagerie dynamique peut être effectuée pendant les 60 minutes suivant l'injection afin d'évaluer l'élimination pulmonaire et de visualiser la migration cellulaire immédiate.

Il faut procéder à une imagerie statique 0,5-1,5 heures, 2-4 heures, et, si besoin, 18-24 heures après l'injection pour déceler toute accumulation localisée d'activité. Il faut veiller à distinguer entre la localisation des leucocytes et la biosdistribution normale.

MODE DE PRÉPARATION

Technique de préparation de l'injection à l'examétazime de Tc99m avec bleu de méthylène comme stabilisateur pour injection intraveineuse
(Utiliser une technique aseptique et porter des gants à l'épreuve de l'eau tout au long de la préparation)

NOTE : NE PAS UTILISER CETTE TECHNIQUE POUR LE MARQUAGE DES LEUCOCYTES. VOIR LA MARCHE À SUIVRE POUR LA PRÉPARATION DE L'INJECTION D'EXAMÉTAZIME DE Tc99m SANS BLEU DE MÉTHYLÈNE COMME STABILISATEUR.

1) Prélever 0,5 ml de bleu de méthylène à 1 % USP pour injection dans une seringue stérile et l'injecter dans le flacon de 4,5 ml de 0,003 M de phosphate monobasique de sodium USP et de phosphate dibasique de sodium USP dans du chlorure de sodium à 0,9 % USP pour injection. Agiter délicatement et extraire 2 ml du mélange bleu de méthylène tamponné au phosphate dans une seringue. Ce mélange doit être utilisé dans les 30 minutes suivant sa préparation.

2) Reconstituer Ceretec avec le sodium [^{99m}Tc]pertechnétate, conformément à la technique de préparation de l'injection d'examétazime de Tc99m; 0,37 GBq à 2,0 GBq (10 mCi à 54 mCi) de technétium-99m peuvent être ajoutés au flacon.

   a) Placer l'un des flacons dans un contenant blindé à cet effet et nettoyer la membrane de caoutchouc à l'aide d'un tampon d'alcool isopropylique.
   b) À l'aide d'une seringue de 10 ml, injecter 5 ml de la solution d'élution stérile sans additives dans le flacon protégé à partir d'un générateur de Tc99m (voir la section Précautions 1-5). Avant de retirer la seringue du flacon, aspirer 5 ml de gaz dans l'espace situé au-dessus de la solution pour normaliser la pression du flacon. Agiter délicatement le flacon de protection pendant 10 secondes pour assurer la dissolution complète de la poudre.
   c) Passer immédiatement à l'étape 3.

3) Ajouter la solution de stabilisation de l'étape 1 au flacon de Ceretec reconstitué dans les deux minutes suivant la reconstitution.

4) Déterminer la pureté radiochimique de la solution (voir la section Mesure de la pureté radiochimique). Une pureté radiochimique supérieure de 80 % est de rigueur pour que le produit soit acceptable.

5) Maintenir le produit reconstitué entre 20 et 25 °C (68 et 77 °F). Inspecter l'apparence de la solution pour y déceler la présence de particules avant l'injection.

6) Maintenir la préparation radioactive dans un blindage adéquat.

7) L'injection peut être utilisée pendant 4 heures pour les examens de scintigraphie cérébrale.

8) Avant d'injecter le produit au patient, il faut fixer le filtre fourni à la seringue d'injection. Veuillez consulter le n° 7 à la section Précautions.

9) Le pH de l'injection préparée se situe entre 6,5 et 7,5.

10) La dose administrée au patient doit être mesurée au moyen d'un système convenable de calibration de la radioactivité, immédiatement avant l'administration.

Précautions

1) On peut ajouter 0,37-2,0 GBq (10-54 mCi) de sodium [^{99m}Tc]pertechnétate au flacon. Avant la reconstitution, la solution d'élution du générateur de technetium-99m doit être ajustée pour donner une concentration radioactive correcte, à un volume de 5 ml, après dilution au moyen d'une solution physiologique pour injection dépourvue d'agent de conservation et non bactériostatique.

2) Lorsqu'on utilise l'examétazime avec du bleu de méthylène comme stabilisateur, il ne faut pas utiliser une solution d'élution du générateur préparée depuis plus de 30 minutes. Pour le radiomarquage à l'examétazime non stabilisée, il ne faut pas utiliser une solution d'élution du générateur préparée depuis plus de deux heures.

3) Utiliser seulement une solution d'élution provenant d'un générateur de technetium-99m qui a déjà effectué une élution dans les 24 dernières heures. Pour une plus grande pureté radiochimique, reconstituer avec une solution d'élution du générateur de Tc99m fraîchement préparée.

4) Il faut 5 ml de solution d'élution en raison de la solubilité limitée de l'examétazime.

5) Une solution d'élution de Tc99m sans oxydant doit être utilisée, à cause de la quantité minime d'ions stanneux présents dans le produit.

6) Il faut effectuer des tests de pureté radiochimique avant d'administrer le produit au patient. Une pureté radiochimique supérieure à 80 % est de rigueur pour que le produit soit acceptable.

7) Avant d'injecter le produit au patient, le filtre ci-joint doit être fixé à la seringue. Fixez le filtre en place en l'aboutant à la seringue « à Verrou Luer » renfermant l'examétazime de Tc99m stabilisé (puis, fixez-y l'aiguille si nécessaire).

Technique de préparation de l'injection d'examétazime au technétium-99m sans bleu de méthylène comme stabilisateur pour injection intraveineuse ou marquage *in vitro* de leucocytes.
(Utilisez une technique aseptique et des gants à l'épreuve de l'eau tout au long de la préparation.)

1) Placer l'un des flacons dans un contenant blindé à cette fin et nettoyer la membrane de caoutchouc à l'aide d'un tampon d'alcool isopropylique.

2) À l'aide d'une seringue de 10 ml, injecter 5 ml de la solution d'élution stérile sans agent de conservation dans le flacon de protection à partir d'un générateur de Tc99m (voir la section Précautions 1-5). Avant de retirer la seringue du flacon, aspirer 5 ml de gaz de l'espace situé au-dessus de la solution pour normaliser la pression du flacon. Agiter délicatement le flacon de protection pendant 10 secondes pour assurer la dissolution complète de la poudre.

3) Mesurer l'activité totale et calculer le volume à injecter. La dose administrée au patient doit être mesurée au moyen d'un système convenable de calibration de la radioactivité, immédiatement avant l'administration du produit.

4) Compléter l'étiquette fournie et la fixer au protecteur de flacon. L'injection d'examétazime de technetium-99m est prête pour le test de contrôle de la qualité.

5) Maintenir la préparation radioactive dans un blindage adéquat.

6) Utiliser la solution au plus tard dans les **30 minutes** suivant la reconstitution. Jeter toute portion inutilisée conformément aux règlements canadiens ayant trait aux déchets radioactifs.

7) Inspecter visuellement l'aspect de la solution reconstituée et ne pas l'utiliser si l'on y détecte des particules étrangères.

8) L'injection peut être préparée en vue d'une scintigraphie cérébrale ou pour la préparation de leucocytes marqués au Tc99m.

9) Le pH de l'injection préparée est de 9,0-9,8.

10) La dose administrée au patient doit être mesurée au moyen d'un système convenable de calibration de la radioactivité, immédiatement avant l'administration du produit.

Précautions

1) On peut ajouter 0,37-2,0 GBq (10-54 mCi) de sodium [^{99m}Tc]pertechnétate au flacon. Avant la reconstitution, la solution d'élution du générateur de technetium-99m doit être ajustée pour donner une concentration radioactive correcte à un volume de 5 ml, par dilution au moyen d'une solution physiologique pour injection dépourvue d'agent de conservation et non bactériostatique.

2) Lorsqu'on utilise l'examétazime avec du bleu de méthylène comme stabilisateur, il ne faut pas utiliser une solution d'élution du générateur préparée depuis plus de 30 minutes. Pour le radiomarquage à l'examétazime non stabilisée, il ne faut pas utiliser de solution d'élution du générateur préparée depuis plus de deux heures.

3) Utiliser seulement une solution d'élution provenant d'un générateur de technétium Tc99m qui a déjà effectué une élution dans les 24 dernières heures. Pour une plus grande pureté radiochimique, reconstituer avec une solution d'élution du générateur de Tc99m fraîchement préparée.

4) Il faut 5 ml de solution d'élution en raison de la solubilité limitée de l'examétazime.

5) Une solution d'élution de Tc99m sans oxydant doit être utilisée, à cause de la quantité minime d'ions stanneux présents dans le produit.

6) Il faut effectuer des tests de pureté radiochimique avant d'administrer le produit au patient. Une pureté radiochimique supérieure à 80 % est de rigueur pour que le produit soit acceptable.

Technique de séparation des leucocytes et marquage subséquent *in vitro* au moyen d'examétazime de Tc99m, sans bleu de méthylène comme stabilisateur.
(Utiliser une technique aseptique tout au long de la préparation.)

i) Extraire 9 ml d'acide-citrate-dextrose (ACD)[a] dans chacune de deux seringues de plastique non héparinisées de 60 ml.

ii) Extraire 51 ml de sang du patient dans chacune des seringues à l'aide d'un nécessaire à perfusion doté d'une aiguille de type papillon de calibre 19. Refermer les seringues au moyen d'embouts stériles.

iii) Verser 2 ml d'agent de sédimentation[b] dans chacun des cinq contenants ou tubes de type Universal.

iv) Sans fixer d'aiguilles aux seringues, ajouter 20 ml de sang dans chacun des cinq tubes Universal renfermant l'agent de sédimentation. Verser les 20 ml de sang restants dans un tube exempt d'agent de sédimentation.
TRUC : *Pour éviter la formation de bulles et de mousse, faire délicatement couler le sang le long de la paroi des tubes.*

v) Mélanger le sang et l'agent de sédimentation en faisant délicatement basculer le tube une seule fois. Retirer le capuchon du tube Universal et crever les bulles formées sur le dessus à l'aide d'une aiguille stérile. Replacer le capuchon et laisser le tube reposer pendant 30 à 60 minutes pour que la sédimentation des érythrocytes se produise.
TRUC : *La durée de la sédimentation des érythrocytes dépend de l'état de santé du patient. À titre de guide, il faut cesser lorsque la moitié du volume total est occupé par les globules rouges sédimentés.*

vi) Entre-temps, centrifuger le tube renfermant les 20 ml de sang sans agent de sédimentation à 2 000 g pendant 10 minutes. Cela donnera lieu à un plasma acellulaire surnageant, renfermant de l'ACD qui est conservé à la température ambiante à des fins de marquage cellulaire et comme véhicule de réinjection.

vii) Lorsque les globules rouges se sont suffisamment sédimentés (voir v), transférer délicatement des volumes de 15 ml du surnageant trouble de couleur paille dans des tubes Universal propres. Prendre soin d'éviter de retirer les érythrocytes sédimentés. Le surnageant est un plasma riche en leucocytes et en plaquettes (PRLP).
TRUC : *Ne pas utiliser d'aiguille avec les seringues à échantillonnage pour éviter d'endommager les cellules.*

viii) Centrifuger le PRLP à 150 g pendant 5 minutes pour obtenir un plasma surnageant riche en plaquettes (PRP) et une pastille d'un mélange de leucocytes.

ix) Transférer la plus grande quantité possible de PRP dans des tubes Universal propres et continuer la centrifugation à 2 000 g pendant 10 minutes pour obtenir davantage de plasma acellulaire surnageant renfermant l'agent de sédimentation. Cette substance servira à laver les cellules après le marquage.

x) Entre-temps, dégager les pastilles de leucocytes mixtes en frappant et en agitant **très délicatement** les tubes Universal. À l'aide d'une seringue dépourvue d'une aiguille, regrouper toutes les cellules dans un seul tube, puis à l'aide de la même seringue, ajouter 1 ml d'ACD renfermant du plasma acellulaire (voir vi) et agiter **délicatement** pour remettre en suspension.

xi) Reconstituer un flacon de Ceretec® avec 5 ml de la solution d'élution du générateur de Tc99m renfermant environ 200 MBq (5,4 mCi) de sodium [^{99m}Tc]pertechnétate (en procédant de la façon décrite plus haut).

xii) Immédiatement après la reconstitution, ajouter 4 ml de la solution d'examétazime Tc99m ainsi formée aux leucocytes du plasma acellulaire (voir x).

xiii) Agiter **délicatement** pour mélanger et mettre en incubation pendant 10 minutes à la température ambiante.

xiv) À la fin de l'incubation, ajouter **délicatement** aux cellules 10 ml de plasma acellulaire renfermant l'agent de sédimentation (voir ix) pour cesser le marquage. Faire délicatement basculer les cellules pour les mélanger.

xv) Centrifuger à 150 g pendant 5 minutes.

xvi) Retirer et conserver tout le surnageant.
TRUC : *Il est essentiel d'extraire toute la quantité de surnageant qui renferme de l'examétazime Tc99m non lié à cette étape. Cela peut être facilité par l'utilisation d'une seringue pourvue d'une aiguille de gros calibre (19).*

xvii) Remettre délicatement en suspension la préparation des leucocytes mixtes marqués au Tc99m dans 5 à 10 ml de plasma acellulaire renfermant de l'ACD (voir vi). Agiter délicatement pour mélanger.

xviii) Mesurer la radioactivité des cellules et du surnageant (xvi), calculer l'efficacité du marquage qui est défini comme le pourcentage de l'activité des cellules par rapport à la somme de l'activité dans les cellules et de l'activité du surnageant.
TRUC : *L'efficacité du marquage dépend de la numération leucocytaire du patient et variera selon le volume de l'échantillon de sang initial. En se fiant au volume inscrit en ii, une efficacité de marquage d'environ 55 % peut être prévisible.*

xix) Sans fixer d'aiguille, retirer délicatement les cellules marquées dans une seringue de plastique non héparinisée et la refermer au moyen d'un capuchon stérile. Mesurer la radioactivité.

xx) Les cellules marquées sont désormais prêtes à être réinjectées. Cette étape doit être effectuée sans délai.

xxi) La dose administrée au patient doit être mesurée au moyen d'un système convenable de calibration de la radioactivité, immédiatement avant l'administration.

NOTE :
(a) Des préparations d'acide-citrate-dextrose (ACD) commerciales sont offertes sur le marché.
(b) On recommande un amidon de 6 % d'hydroxyéthyle. Autrement, une préparation stérile de méthylcellulose à 2 % dans du solution physiologique à 0,9 % peut être utilisée.

Mesure de la pureté radiochimique
Trois impuretés radiochimiques peuvent être présentes dans l'injection préparée de complexe lipophile d'examétazime de Tc99m. Il s'agit du complexe secondaire d'examétazime de Tc99m, de pertechnétate libre et de Tc99m réduit hydrolysé. Une combinaison de trois systèmes chromatographiques est nécessaire pour la définition complète de la composition radiochimique de l'injection.

Des échantillons tests sont appliqués à l'aiguille à environ 2,5 cm du bas de deux bandelettes PCMV AS (2 cm (±2 mm) x 20 cm) et d'une bandelette Whatman n° 1 (2,5 cm x 30 cm), puis immédiatement placés dans des bacs de développement pour chromatographie ascendante, remplis d'un cm de solvant frais. L'une des bandelettes PCMV AS aura pour solvant du butanone, l'autre du chlorure de sodium aqueux à 0,9 % et la bandelette Whatman n° 1 de l'acétonitrile aqueux à 50 %. Après une élution de 14 cm, les bandelettes sont retirées. Le front des solvants est noté, les bandelettes sont séchées et la distribution de l'activité est déterminée à l'aide d'un équipement à cette fin.

L'interprétation du chromatogramme

Système 1 (PCMV AS : butan-2-one [MEK])

L'examétazime de Tc99m secondaire et le Tc99m réduit hydrolysé restent à l'origine.

Le complexe d'examétazime de Tc99m lipophile et le pertechnétate de Tc99m migrent à R_F 0,8-1,0.

Système 2 (PCMV AS : chlorure de sodium à 0,9 %)

Le complexe d'examétazime de Tc99m lipophile, le complexe d'examétazime de Tc99m secondaire et le Tc99m réduit hydrolysé restent à l'origine. Le pertechnétate de Tc99m migre à R_F 0,8-1,0.

Système 3 (Whatman n° 1 : acétonitrile aqueux à 50 %)

Le Tc99m réduit hydrolysé reste à l'origine.

Le complexe d'examétazime de Tc99m lipophile, le complexe d'examétazime Tc99m secondaire et le pertechnétate de Tc99m migrent à R_F 0,8-1,0.

i) Calculez le pourcentage de l'activité due au complexe d'examétazime de Tc99m secondaire et au Tc99m réduit hydrolysé du système 1 (A % + C %). Calculez le pourcentage d'activité due au pertechnétate de Tc99m du système 2 (B %). Calculez le pourcentage d'activité due au Tc99m réduit hydrolysé provenant du système 3 (C %).

ii) La pureté radiochimique (sous forme de pourcentage du complexe d'examétazime Tc99m lipophile) est obtenue comme suit :

    100 – (A % + B % + C %) où :

    A % représente le taux du complexe d'examétazime de Tc99m secondaire.

    B % représente le taux de pertechnétate de Tc99m.

    C % représente le taux de Tc99m réduit hydrolysé.

On peut s'attendre à un degré de pureté radiochimique d'au moins 80 % à la condition que la mesure ait été effectuée dans les 30 minutes suivant la reconstitution de Ceretec, sans bleu de méthylène comme stabilisateur et dans les quatre heures suivant la reconstitution pour Ceretec avec bleu de méthylène comme stabilisateur.

DOSIMÉTRIE DE LA RADIATION

1) **Scintigraphie cérébrale**

    Sur la base des données recueillies chez l'être humain, les doses d'irradiation absorbée chez l'adulte moyen (70 kg) après une injection intraveineuse de ce produit sont estimées au Tableau 4.

Tableau 4. Estimation des doses d'irradiation absorbées* pour la scintigraphie cérébrale

Organe cible	Dose d'irradiation absorbée après injection d'examétazime de Tc99m			
	mGy/MBq	rads/mCi	mGy/740 MBq	rads/20 mCi
Glandes surrénales	0,0053	0,020	3,92	0,392
Vessie	0,023	0,085	17,02	1,702
Surfaces osseuses	0,0051	0,019	3,77	0,377
Cerveau	0,0068	0,025	5,03	0,503
Seins	0,002	0,007	1,48	0,148
Vésicule biliaire	0,018	0,067	13,32	1,332
Tractus digestif				
Estomac	0,0064	0,024	4,74	0,474
Intestin grêle	0,012	0,044	8,88	0,888
Côlon ascendant	0,018	0,067	13,32	1,332
Côlon descendant	0,015	0,056	11,10	1,110
Cœur	0,0037	0,014	2,74	0,274
Reins	0,034	0,126	25,16	2,516
Foie	0,0086	0,032	6,36	0,636
Poumons	0,011	0,041	8,14	0,814
Muscles	0,0028	0,010	2,07	0,207
Œsophage	0,0026	0,010	1,92	0,192
Ovaires	0,0066	0,024	4,88	0,488
Pancréas	0,0051	0,019	3,77	0,377
Moelle osseuse	0,0034	0,013	2,52	0,252
Peau	0,0016	0,006	1,18	0,118
Rate	0,0043	0,016	3,18	0,318
Testicules	0,0024	0,009	1,78	0,178
Thymus	0,0026	0,010	1,92	0,192
Thyroïde	0,026	0,096	19,24	1,924
Utérus	0,0066	0,024	4,88	0,488
Organes restants	0,0032	0,012	2,37	0,237

International Commission on Radiological Protection, « Radiological Protection in Biomedical Research », ICRP 62,1993.

Équivalent de dose efficace (EDE) 7,8 mSv/740 MBq (International Commission on Radiological Protection, « Radiological Protection in Biomedical Research », ICRP 62,1993).

2) **Localisation *in vivo* des leucocytes marqués au Tc99m**

Les doses d'irradiation absorbées par les divers organes après l'administration intraveineuse des leucocytes marqués au Tc99m estimées par l'ICRP 53** sont obtenues au moyen des calculs suivants (miction urinaire toutes les 3,5 heures).

	Dose d'irradiation absorbée	
Organe cible	(mGy per 200 MBq)	(rads/25 mCi)
Rate	30	13,89
Moelle osseuse	4,4	2,04
Foie	4	1,85
Pancréas	2,8	1,3
Ovaires	0,84	0,39
Testicules	0,34	0,16
Utérus	0,76	0,35

**International Commission on Radiological Protection, "Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals" ICRP 53, 1987

Équivalent de dose efficace (EDE) 3,4 mSv/200 MBq (International Commission on Radiological Protection, « Radiological Protection in Biomedical Research », ICRP 62,1993).

PRÉSENTATION

La trousse Ceretec est fournie en conditionnements de cinq unités, chacune contenant :

5 flacon(s) Ceretec multidose renfermant un mélange lyophilisé stérile non pyrogène d'examétazime, de dihydrate de chlorure stanneux et de chlorure de sodium scellé sous une atmosphère d'azote inerte.

5 flacon(s) de bleu de méthylène à 1 % USP pour injection.

5 flacon(s) de 0,003 M de phosphate monobasique de sodium USP et de phosphate dibasique de sodium USP dans du chlorure de sodium à 0,9 % USP pour injection.

15 filtres pour seringues (membrane de 0,45 µm de difluorure de polyvinylidène Durapore® à faible adsorption dans un habitacle de polypropylène).

5 étiquettes pour les injections reconstituées

1 dépliant de conditionnement

Durapore® est une marque déposée de Millipore Corporation.

CONSERVATION

Garder la trousse à une température de 15 à 25 °C (59 à 77 °F). Conserver l'injection reconstituée entre 20 et 25 °C (68 et 77°F) avec un blindage approprié contre les radiations.

PÉREMPTION

Utiliser l'injection d'examétazime de Tc99m avec bleu de méthylène comme stabilisateur dans les quatre heures suivant sa reconstitution. Utiliser l'injection d'examétazime de Tc99m sans bleu de méthylène comme stabilisateur dans les 30 minutes suivant sa reconstitution. Protéger du gel. Consulter le carton pour la date de péremption de la trousse.

RÉFÉRENCES

1) Leenders, K.L. et coll., Positron Emission Tomography of the Brain : New possibilities for the Investigation of Human Cerebral Pathophysiology, *Progress In Neurobiology*. 23,1-38,1984.

2) Lassen, N.A. et coll., Regional Cerebral Blood Flow in Stroke by ^{133}Xenon Inhalation and Emission Tomography, *Stroke*, 12, 284-288,1981.

3) Holman, B.L. et coll., Functional Imaging of the Brain with SPECT, *Applied Radiology*, 21-27, 1984.

4) Ell, P.J. et coll., Regular Cerebral Blood Flow Mapping with ^{99m}Tc-labelled Compound, *Lancet, 6,* 50-51, 1985.

5) Ell, P.J. et coll., A ^{99m}Tc-labelled Radiotracer for the Investigation of Cerebral Vascular Disease, *Nuclear Medicine Communications, 6,* 437-441, 1985.

6) Homes, R.A. et coll., Cerebral Uptake and Retention of ^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamine Oxime (^{99m}Tc-HM-PAO), *Nuclear Medicine Communications, 6,* 443-447, 1985.

7) Nowotnik, D. Et coll., Development of a ^{99m}Tc-labelled Radiopharmaceutical for Cerebral Blood Flow Imaging, *Nuclear Medicine Communications, 6,* 499-506, 1985.

8) Anderson, A. Et coll., Tomographic Brain Imaging Using Technetium-99m Hexamethylproplyeneamine Oxime (HM-PAO) A Complex with Excellent Brain Retention, *European Journal of Nuclear Medicine, 11,* page A5, 1985.

9) Sharp, P.F. et coll., Technetium-99m HM-PAO Stereoisomers as Potential Agents for Imaging Regional Cerebral Blood Flow: Human Volunteer Studies, *Journal of Nuclear Medicine, 27,* 171-177, 1986.

10) Thakur, M.L. et coll., Indium-111-labelled Autologous Leukocytes in Man, *Journal of Nuclear medicine, 18,* 1014-1021, 1977.

11) Knochel, J.Q. et coll., Diagnosis of Abdominal Absesses with Computed Tomography, Ultrasound, and ^{111}In Leukocyte Scans, *Radiology, 137,* 425-432, 1980.

12) Peters, A.M. et coll., Imaging of Inflammation with Indium-111 Tropolonate Labeled Leukocytes, *Journal of Nuclear Medicine, 24,* 39-44, 1983.

13) Becker, W. et coll., Three-phase White Blood Cell Scan: Diagnostic Validity in Abdominal Inflammatory Diseases, *Journal of Nuclear medicine, 27,* 1109-1115, 1986.

14) Coleman, R.E., Radiolabelled Leukocytes, *Nuclear Medicine Annual,* 119-141, 1982.

15) Kelbaek, H. and Fogh, J., Technetium-99m Labeling of Polymorphonuclear leukocytes: Preparation with Two Different Stannous Agents, *Journal of Nuclear Medicine, 26,* 68-71, 1985.

16) Danpure, H.J. et coll., The Development of a Clinical Protocol for the Radiolabelling of Mixed Leucocytes with ^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamine Oxime, *Nuclear Medicine Communications, 9,* 465-475, 1988.

17) Peters, A.M. Granulocyte Kinetics and Methods of Evaluation Cell Performance, *Nuclear Medicine Communications, 9,* 687-692, 1988.

18) Dillman, L.T. et coll., MIRD Pamphlet No. 10, page 62, 1975.